UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 3

Les Accidents consécutifs à la thérapeutique par les dérivés de l'Hydantoïne

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 13 Octobre 1952

par

Jean - Émile - Ernest BASCANDS

Né le 2 Avril 1927 à St-GIRONS (Ariège)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse { MM. FONTAN, professeur, *Président*
TAYEAU, professeur
VERGER, agrégé
BERGOUIGNAN, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 3

Les Accidents consécutifs à la thérapeutique par les dérivés de l'Hydantoïne

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 13 Octobre 1952

par

Jean - Émile - Ernest BASCANDS

Né le 2 Avril 1927 à St-GIRONS (Ariège)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse { MM. FONTAN, professeur, *Président*
TAYEAU, professeur
VERGER, agrégé
BERGOUIGNAN, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIE, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIERE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	N... DUBARRY F.-J. TRAISSAC BERGOUIGNAN LENG-LEVY
Chirurgie générale	N... LAUMONIER CHAVANNAZ
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON CHASTRUSSE
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Electro-radiologie	LACHAPELLE
Odonto-stomatologie	N...
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	N...
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE
Pharmacie galénique	MESNARD
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRÈRE

A MES PARENTS ET AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ,

DES HOPITAUX ET DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A Monsieur le Medecin Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
Commandeur de la Légion d'honneur,
de la Marine et des Colonies,
Croix de guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'argent de l'Education Physique

A NOS JUGES :

A Monsieur le Professeur agrégé BERGOUIGNAN

Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre,
Officier d'Académie,

que nous remercions bien sincèrement de l'aide qu'il nous a fournie.

A Monsieur le Professeur agrégé VERGER

Médecin des Hôpitaux,

qui nous a inspiré ce travail. En témoignage de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur TAYEAU

Professeur de Chimie biologique et médicale,
Docteur ès sciences,
Officier d'Académie,

Hommage respectueux.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique Médicale Infantile,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique,

qui nous fit l'honneur de présider la soutenance de notre thèse.

INTRODUCTION

A mesure que s'élargit la connaissance de la pathologie humaine, on voit s'accroître l'arsenal thérapeutique qui est mis à la disposition du médecin. Cependant, il est bien rare que ces produits de plus en plus actifs contre les maladies soient absolument sans danger pour l'organisme qui les reçoit. Les dérivés de l'hydantoïne ne font pas exception à la règle; ils sont cependant utilisés, car le risque d'accidents secondaires disparaît devant le soulagement, parfois très grand, qu'ils apportent aux malades.

A propos de quelques observations d'accidents provoqués par la thérapeutique aux dérivés de l'hydantoïne, il nous a paru intéressant d'étudier l'ensemble des réactions pathologiques de l'organisme à ces produits.

Nous nous proposons de faire cette étude selon le plan suivant :

1° Historique.
2° Les dérivés de l'hydantoïne.
3° Les accidents dus à la thérapeutique par les dérivés de l'hydantoïne.
4° Pathogénie des accidents.
5° Prévention des accidents.
6° Conclusions.

HISTORIQUE

La découverte du gardénal en 1912, avait fait faire un pas de géant à la thérapeutique de l'épilepsie. Cependant, ce produit était encore loin d'être entièrement satisfaisant : à dose thérapeutique, il rendait le malade somnolent, et n'améliorait pas l'état de tous les épileptiques, entre autres ceux atteints de petit mal. Aussi les chercheurs se mirent-ils au travail dans le but de trouver un médicament qui, sans être hypnotique, puisse soulager les malades atteints de formes d'épilepsie incontrôlées par le gardénal.

C'est ainsi qu'en 1937, Merritt et Putnam, de Boston, découvraient un anticonvulsivant dans un composé de l'hydantoïne : le diphényl-hydantoïnate de sodium. Ils expérimentaient sur des chats, chez lesquels ils provoquaient des crises épileptiques par électro-choc, crises qu'ils essayaient de réduire en employant des composés chimiques nouveaux. Parmi ces derniers, le diphényl-hydantoïnate de sodium fut celui qui, pour la moindre dose, avait l'action la plus efficace et le pouvoir hypnotique le plus faible.

Ce produit fut étudié du point de vue pharmacologique et toxicologique par Krayer, Kann et Gruzlit ; dès septembre 1938 paraissaient les premières publications.

Tant en Amérique qu'en France, ce produit fit l'objet de nombreuses expérimentations. En France, Gley (1941) reprit les travaux américains et expérimenta sur le chien. Puis Baudouin, Pagniez, Plichet (1940), Bergouignan (1942) et Chavany (1942), ont donné plusieurs résultats de cette thérapeutique. En même temps que les publications françaises, les publications anglo-saxonnes se multipliaient et, au fur et à

mesure, apparaissaient les différents accidents qui feront l'objet de notre étude.

Alors, pour tenter de réduire les accidents et obtenir une action thérapeutique plus efficace avec des doses moindres, on pensa à associer dans la thérapeutique le diphényl-hydantoïnate de sodium au gardénal; cette association, préconisée en 1940 par Cohen, Showtack et Myerson, avait acquis en même temps les suffrages des auteurs français: Devic, Loras et Ballivet expliquaient la bonne tolérance des malades à cette thérapeutique par l'action physiologique opposée de ces deux médicaments sur le cortex cérébral.

Remond, le 11 mars 1943, présentait à la Société de thérapeutique, un nouveau produit qui semblait avoir plus d'efficacité et moins d'effets toxiques que le diphényl-hydantoïnate de sodium. Il s'agissait de son dérivé méthylé : le 3-méthyl-diphényl-hydantoïne. Cet auteur donnait les bons résultats obtenus sur 10 malades dont la moitié suivait le traitement depuis un an.

De leur côté, les laboratoires Sandoz, dès 1931, donc bien avant Merritt et Putnam, étudiaient déjà les dérivés de l'hydantoïne, à la recherche d'un produit ayant le maximum d'efficacité pour une dose et une toxicité moindre; ce fut le 3-méthyl-5 5-phényl-éthyl-hydantoïne qui parut être le plus efficace et le mieux toléré. Les premières expériences cliniques furent publiées par A. Loscalzo en juin 1945, qui expérimentait avec l'« hydantal », combinaison de la 3-méthyl-5 5-phényl-éthyl-hydantoïne (0,2 gramme) avec le gardénal (0,10 gramme). Les études furent poursuivies tout particulièrement par Kozol, Ruskin et Lennox; et, peu à peu, on constata que les effets toxiques de ce produit égalaient et même dépassaient ceux dus au diphényl-hydantoïnate de sodium.

Enfin, plusieurs autres dérivés de l'hydantoïne ont été expérimentés cliniquement :

M.-G. Peterman (1948) préconise la « thyphénytoïne » chez l'enfant (5 5-sodium 5-phényl-thiényl-hydantoïne), dont les

propriétés anticonvulsivantes avaient été démontrées chez le chat soumis à l'électro-choc ; d'après l'auteur, ce produit serait deux fois moins toxique que le diphényl-hydantoïnate de sodium, et améliorerait le petit mal.

Lewingston et Sweet (1950) ont employé le 3-méthyl-5 phényl-hydantoïne.

En France, enfin, Baudouin et Thuilier (1949) ont employé le 5 5-diméthyl-2 4-dithio-hydantoïne, fruit des travaux de Hazard, Cheymol et Smarzewska.

En France ne sont couramment employés que les produits suivants :

Le 5 5 diphényl-hydantoïne (dihydan) et son dérivé sodique soluble, le 5 5 diphényl-hydantoïnate de soude (solantyl). Ces deux produits ayant une action analogue, nous les désignerons indifféremment tous deux : D.P.H.S.

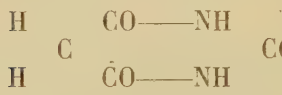
Le 3 méthyl 5 5 diphényl-hydantoïne (mélantoïne) : M.D. P.H.

Le 3 méthyl 5 5 phényl-éthyl-hydantoïne (sédantoïnal) : M.P.E.H.

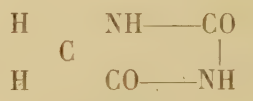
Le 5 5 diméthyl 2 4 dithio-hydantoïne (thiomédan) : D.M. D.T.H.

LES DERIVES DE L'HYDANTOINE

Les hydantoïnes sont des dérivés de la glycolylurée, de la même façon que le gardénal est dérivé de la malonylurée. Leurs formules chimiques font apparaître nettement la parenté de ces deux corps :



Acide barbiturique
ou malonylurée



Hydantoïne
ou glycolylurée

Merritt et Putnam, en étudiant le pouvoir anticonvulsivant de substances telles que le D.P.H.S., remarquèrent que les corps qui ont la plus grande action dans ce sens, avaient, dans leurs molécules, le groupement phényl placé en position 5 ; ils mirent ainsi en évidence une relation entre la structure moléculaire et le pouvoir anticonvulsivant. Jacques Mercier, en 1950, a fait des expérimentations analogues.

Krayer, Kann et Gruzhit ont fait l'étude pharmacologique du D.P.H.S. Il se présente sous forme de poudre sans odeur, soluble dans l'eau, insoluble dans le benzène et l'éther ; la solution aqueuse très alcaline a un P.H. de 11,7. Ce produit est bien toléré par l'animal à dose massive ou à petites doses journalières longtemps continuées.

Gley, en 1941, étudie l'action du D.P.H.S. sur le système nerveux central ; il emploie le chien comme animal d'expérience et tire les conclusions suivantes :

« Alors qu'avec le gardénal la disparition de l'aptitude à l'épilepsie s'accompagne de la perte d'excitabilité motrice, le D.P.H.S. produit une dissociation de ces deux propriétés de

l'écorce cérébrale. L'évolution de la chronaxie de la zone motrice sous l'influence du D.P.H.S. est tout autre que sous l'action des barbituriques : ces derniers augmentent la rhéobase et la chronaxie, le D.P.H.S. ne modifie pas la rhéobase, et diminue la chronaxie.

L'action générale du D.P.H.S. est tout à fait différente de celle des anesthésiques et des barbituriques. L'état comateux, la résolution musculaire et l'affaiblissement des réflexes qui caractérisent cette dernière, n'existent pas, et on observe, au contraire, de l'agitation et une augmentation des réflexes. Chez le chien il se produit une contraction tonique des pattes antérieures et du cou analogue à celle des animaux décérébrés. Les convulsions provoquées par le « cardiazol » et la strychnine sont supprimées par les barbituriques; sous l'influence du D.P.H.S., elles sont non seulement conservées, mais apparaissent plus vite ».

Dans l'organisme, le D.P.H.S. a une affinité toute spéciale pour le système nerveux où il reste fixé très longtemps (Hine et Hozelka, 1941), et s'élimine très lentement dans l'urine (A. Fabres, 1942, en trouve régulièrement 36 heures au moins après l'administration à doses thérapeutiques courantes).

Baudouin et Hazard (1941) étudient les effets cardio-vasculaires du D.P.H.S. en injectant par voie intra-veineuse des solutions de plus en plus fortes de ce produit à des chiens. Il se manifeste une action inhibitrice pour une dose de 0,01 gr., se traduisant par :

a) Diminution de l'amplitude des contractions cardiaques, plus marquée au niveau de l'oreillette que du ventricule.

b) Un rythme cardiaque ralenti.

c) Une diminution notable de la pression artérielle.

d) Une chute marquée du tonus vasculaire dans le tracé oncographique du rein.

La mort peut survenir avec des doses de 0,04 à 0,06 gr.

L'auteur admet comme mécanisme de ces accidents, une action vagomimétique du D.P.H.S. associée à une action musculaire dépressive directe.

Nous n'avons relevé de recherches biologiques qu'en ce qui concerne le D.P.H.S.; les autres composés ont surtout donné lieu à des études cliniques.

Cependant, le dernier-né de la série des hydantoïnes, le D.M.D.T.H., a été le fruit des recherches de Hazard, Cheymol et Smarzewska (1948), sur une série de 40 produits nouveaux. Ces auteurs ont constaté son maximum d'efficacité sur la crise au « Pentétrazol » chez le lapin. Par contre, ce produit s'est révélé peu efficace sur la crise de l'électro-choc. Ce produit, employé sous sa forme insoluble ou de sel de calcium soluble, présente l'avantage sur le gardénal d'être dépourvu d'action hypnotique, et sur le D.P.H.S. de montrer une action cardio-vasculaire expérimentale non dangereuse. Sa toxicité est très faible : la dose thérapeutique optima sur la souris est de 50 mgs par kilo de poids, la dose mortelle est de 350 mgs par kilo de poids. Cependant, il existe une analogie entre le D.M.D.T.H. et les antithyroïdiens de synthèse; leurs formules ont en commun le groupement N——C——S; et Cheymol et Lavedan (1949), étudiant l'action de ce produit sur le rat blanc, observent une augmentation nette du poids des glandes thyroïdes de ces animaux, sans toutefois y déceler d'altérations histologiques.

Guinet et Berger (1951), reprenant les expériences sur le rat, obtiennent non seulement une augmentation pondérale de la glande thyroïde, mais aussi une réaction parenchymateuse hyperplasique; et l'exploration de la fonction thyroïdienne avec l'iode radio-actif, leur permet d'affirmer que le D.M.D.T.H. se comporte comme un antithyroïdien authentique.

LES ACCIDENTS DUS A LA THERAPEUTIQUE PAR LES DÉRIVÉS DE L'HYDANTOINE

Généralités.

Dès leurs premières observations cliniques, Merritt et Putnam notaient, à côté des bienfaits thérapeutiques du D.P.H.S., quelques troubles toxiques provoqués par cette médication. Peu après, en 1939, dans un article dont le titre est suggestif : « le D.P.H.S. dans le traitement des crises convulsives, les symptômes toxiques et leurs préventions », ils classaient dans une certaine mesure les troubles observés, et déjà demandaient de n'employer cette médication que lorsque les barbituriques étaient inefficaces. Ils ajoutaient cependant : « il est difficile de donner à un animal assez de diphényl-hydantoïne par la bouche pour le tuer, et aucun accident grave n'a été relaté dans son emploi dans le traitement de l'épilepsie bien que quelques milliers de malades en prennent ».

Par la suite, il est bien rare de trouver un article sur les effets thérapeutiques des dérivés de l'hydantoïne sans qu'y soit associée l'étude des troubles toxiques observés.

Cependant, nous devons remarquer dès maintenant que ces drogues prises à doses massives — tentative de suicide, par exemple, — ont des effets toxiques peu graves :

Robinson et Palmer notent, en juillet 1940, le premier cas d'empoisonnement aigu. Il s'agissait d'un blanc de 25 ans qui avait eu sa première crise convulsive à l'âge de 9 ans à la suite d'un traumatisme crânien ; ces crises arrivaient en dépit d'un traitement au gardénal. Le D.P.H.S. alors employé parut agir tout d'abord, mais les crises recommencèrent bientôt ; cet hom-

me désespéré, qui avait perdu deux situations, ingéra 45 capsules (4,5 gr.) de D.P.H.S. Le malade fut amené à l'hôpital plongé dans un profond coma dont il sortit peu après sans aucune séquelle. Il n'avait eu, comme médication, que des analeptiques circulatoires et de la strychnine à faible dose.

Aring et Rosenbaum, en 1941, relatent un cas d'absorption à trois reprises de D.P.H.S. à la dose de 4 à 7 grammes, sans que le sujet éprouvât d'autre trouble qu'un état d'ébriété prononcé.

Devic, Mayoux et Garde, en 1946, signalent à la Société d'oto-laryngologie, le cas d'une malade de 42 ans qui avait pris 5,5 grammes de D.P.H.S. A son entrée à l'hôpital, elle était en plein état d'excitation; huit jours après, elle en sort sans avoir subi aucun traitement spécial.

Nauth Misir, en 1948, dans le « British Medical Journal », cite l'observation d'une jeune femme de 18 ans qui fut hospitalisée après avoir avalé 25 grammes de D.P.H.S. 8 heures auparavant. Elle avait de la diplopie, des vertiges, et une ataxie cérébelleuse mais était lucide. Cinq jours après, elle était remise sans avoir subi aucun traitement spécial.

Seuls Tichner et Enselberg citent, en 1951, le premier cas de mort attribuable à une intoxication aiguë par le D.P.H.S.; il s'agissait d'une jeune fille noire de 16 ans qui avait avalé une dose inconnue de D.P.H.S. et qui mourut, 11 heures après son entrée à l'hôpital, dans un coma profond.

En ce qui concerne le M.P.E.H. :

Savoy, en 1947, au 13e Congrès des Sociétés Françaises d'Oto-neuro-ophtalmologie, rapporte un cas d'ingestion massive de la drogue sans qu'aucun signe toxique particulier n'ait apparu; le malade guérit sans le secours d'aucune thérapeutique.

Kozol, en 1950, publie le cas d'un enfant de 17 ans qui, dans le but de se suicider, avait avalé 7,2 grammes de ce produit. Huit heures après, il était dans une profonde torpeur; cependant, son état général était bon, il s'éveillait 24 heures plus tard et, 38 heures après, il était entièrement remis.

Les opinions des différents auteurs sur la toxicité des hydantoïnates ne sont pas univoques. Certains n'ont eu à mentionner que les bienfaits de cette thérapeutique, d'autres ont violemment mis en garde contre elle. Parmi ces derniers, Brissot et Delage qui traitaient 5 enfants par la diphényl-hydantoïne libre, ont eu 2 décès, 1 cas confusionnel et 1 cas avec crises convulsives. De telles séries noires ne se sont plus jamais reproduites.

Cependant, Denis Williams, dans le « Lancet » (1939), note un effet curieux du D.P.H.S. sur les crises épileptiques : ce produit qui améliore indubitablement les épileptiques, changerait la valeur de la crise. Les crises seraient moins fréquentes, mais auraient plus d'intensité. Pour cet auteur, le D.P.H.S. élèverait le seuil convulsif, mais aurait peu d'effet dépressif sur les attaques; il a fait cette remarque chez 8 des 91 malades traités, dont 2 sont morts en état de mal.

L'ensemble des publications sur les accidents provoqués par les dérivés de l'hydantoïne, montre qu'aucun de ces derniers n'est exempt d'effets toxiques. Tous ceux qui ont été décrits peuvent se rencontrer dans l'emploi d'un quelconque de ces dérivés; mais leur fréquence varie avec le produit considéré. Il existe des accidents que l'on pourrait appeler communs à tous les dérivés de l'hydantoïne, et des accidents plus habituellement rencontrés dans l'emploi d'un dérivé considéré.

Il est à remarquer, par ailleurs, que les différents dérivés de l'hydantoïne n'ont pas la même puissance toxique : Abbott et Schwab (Boston), en 1950, comparant les diverses médications anticomitiales, sont arrivés à des conclusions selon lesquelles le D.P.H.S. aurait 10 % d'effets toxiques secondaires, dont 0,1 % seulement seraient sévères, alors que le M.P.E.H. aurait à son actif 35 % d'effets toxiques dont 2 % seraient graves. Nous n'avons pas trouvé d'études spéciales sur le M.D.P.H. qui semble avoir des effets toxiques équivalents à ceux du D.P.H.S. pour une dose deux fois plus forte.

Quant au D.M.D.T.H., ses effets toxiques sont si particuliers et les publications à son sujet si rares, qu'il ne nous est

pas possible de le comparer aux précédents dont la carrière est déjà longue.

Nous proposerons donc, pour l'étude détaillée des accidents dus aux hydantoïnes, la classification suivante, qui, pour être arbitraire, n'en a pas moins l'avantage d'éviter les redites tout en restant dans les limites de la vérité.

1. Les accidents communs aux différents composés de l'hydantoïne.

2. Les accidents plus habituellement conséquents à l'emploi du D.P.H.S. et du M.D.P.H.

3. Les accidents plus habituellement conséquents à l'emploi du M.P.E.H.

4. L'accident typique conséquent à l'emploi du D.M.D. T.H. : le goître myxœdémateux.

On peut d'ailleurs rencontrer chez un même malade l'association de plusieurs de ces accidents.

ACCIDENTS COMMUNS AUX DIFFERENTS COMPOSES DE L'HYDANTOINE

1° Les accidents cutanés.

Les accidents cutanés dans la thérapeutique par les hydantoïnes sont très fréquents, et, en général, peu graves. D'après les statistiques, ils arriveraient, en moyenne, dans 10 % à 20 % des cas, même 35 % selon L.-R. Barton. Ils ont une symptomatologie clinique analogue : il s'agit d'un sujet que l'on traite déjà depuis 7 à 15 jours, et qui, tout à coup, présente un rash érythémateux, morbilliforme ou scarlatiniforme, rash qui s'accompagne souvent de température, quelquefois de prurit, de leucocytose et d'adénopathie, et aussi d'un certain degré d'éosinophilie surtout avec le D.P.H.S. Ces accidents cessent rapidement si on arrête la thérapeutique, quitte à la reprendre par la suite à dose très progressive; 7 malades sur 10 environ, peuvent être traités à nouveau par les hydantoïnes sans ressentir aucun trouble.

Cependant, ce tableau est loin d'être constant en ce qui concerne la date d'apparition, la symptomatologie, et la bénignité des accidents. D'autres manifestations cutanées ont été décrites, bien différentes et bien plus graves :

Merritt et Putnam, dans leur premier rapport, en 1938, citent le cas d'un purpura non thrombocytopénique arrivé quatre mois après l'institution du traitement au D.P.H.S., et le cas d'une dermatite « exfoliatrice » 40 jours après le début du traitement.

Williams, dans le « Lancet » (1939), donne l'observation

d'un cas de dermatite, avec une éruption maculaire accompagnée d'hémorragie pétéchiale desquamant après 5 ou 6 jours et laissant des petites tâches brunes.

Maudelbaum et Kane, en mai 1941, citent un cas de dermatite « exfoliative » accompagnée d'une hépato-splénomégalie d'une durée d'un mois, et apparue 1 mois après le début du traitement au D.P.H.S.

E.-B. Richie et W. Kolb, en décembre 1942, rapportent un cas fatal : traité au D.P.H.S., le malade eut, au bout de 11 jours, un érythème hémorragique, et il mourrait 9 jours après.

Devic, Loras et Ballivet, en 1942, observent chez un enfant de 17 ans, des lésions diffuses et polymorphes de la peau survenues environ 1 mois après le début du traitement : il s'agissait d'un érythème vésiculeux sur le dos et d'un eczéma sur la face dorsale des mains du malade. Ces lésions disparurent dès la suppression de la thérapeutique, pour réapparaître dès que le malade reprit du D.P.H.S. à une dose pourtant moindre.

J.-J. Van Wyk et C.-R. Hoffmann (1948) rapportent le cas fatal d'une dermatite, apparue chez un noir de 71 ans, 4 mois après le début du traitement avec le D.P.H.S. La mort survenait au bout de 4 semaines. L'autopsie montrait plusieurs lésions granulomateuses dans la peau, le foie, la rate, les reins, et la moelle osseuse ; ces lésions étaient la conséquence évidente de la nécrose des parois des artérioles, et présentaient une figuration caractéristique de périartérite noueuse.

Ruskin, en 1948, publie le cas d'une dermatite fatale chez un enfant de 10 ans traité depuis 15 jours avec le M.P.E.H.

Kozol, en 1950, cite le cas de deux malades soignés avec le M.P.E.H. qui présentèrent respectivement 2 et 3 mois après une dermatite « exfoliative ».

2° Les accidents sanguins.

Comme les accidents cutanés, les accidents sanguins dus à l'emploi des dérivés de l'hydantoïne sont nombreux et poly-

morphes. Ils peuvent varier de la plus légère leucocytose ou leucopénie à l'aplasie médullaire grave. Cependant, dans la grande majorité des cas, les modifications sanguines sont bénignes, surtout celles consécutives à l'emploi du D.P.H.S. dont la réaction la plus constamment observée est l'éosinophilie qui accompagnerait d'ailleurs la plupart des dermatites : Dikerson, en 1942, sur 211 malades traités par le D.P.H.S., observe 20 cas de rash cutanés dont 14 accompagnés d'éosinophilie (5 à 20 % d'éosinophiles). L'auteur signale en outre un cas grave de leucopénie (moins de 1.600 leucocytes) chez une jeune fille de 16 ans. Gruhzit, d'ailleurs, notait déjà en 1939, la constante éosinophilie sanguine dans l'administration du produit aux animaux.

Des réactions sanguines bénignes se rencontrent aussi dans la thérapeutique avec le M.P.E.H.

Loscalzo, en 1947, rapporte dans 40 % des cas traités, une légère augmentation des lymphocytes aux dépens des neutrophiles.

Bercel, en 1950, note sur 72 cas traités, 6 cas avec leucopénie.

Kozol, en 1950, signale que l'éosinophilie peut être rencontrée au cours des dermatites provoquées par le M.E.P.H., mais d'une façon moins constante qu'avec le D.P.H.S.

Mais la majorité des réactions sanguines graves, à type d'aplasie médullaire, se rencontrent surtout avec le M.P.E.H. Abbott et Schwab (1950) pensent que ces désordres sanguins sérieux ne sont pas soudains, mais représenteraient l'apogée d'un processus progressif. Ils donnent un tableau des accidents sanguins trouvés dans la littérature; nous le reproduisons, en ajoutant toutefois les cas publiés depuis :

Cas de pancytopénie dus à l'emploi du M.P.E.H.

Auteurs	Sexe	Age	Période asymptomatique	Délai de mise en route du traitement	Durée du traitement	Convalescence	Terminaison
AIRD	F	26	7,5 mois	7 jours	6 jours		mort
BLOOM	F	34	10 mois	24 jours	30 jours	45 jours	guérison
DAVIS	M	28	8 mois	24 jours	30 jours	120 jours	guérison
ENGLAND et Mc EACHERN	F	24	9 mois	6 jours	9 jours		mort
FRANK (1) et HOL-	M	31	5 mois	30 jours	21 jours	67 jours	guérison
LAND (2)	M	16	6 mois	40 jours	13 jours		mort
MERLIS	M	39	8 mois	4 jours	50 jours		guérison
WELLER et MET-CALFE	M	31	6 mois	5 jours	10 jours		mort
BEST et PAUL	M	30	13 mois	37 jours	8 jours	67 jours	guérison
FORSTER & FRAN-KEL	M	36					mort
GAYLE	F	11	11 mois	30-60 jours	52 jours		mort
JONES	F	40	8 mois	1 jour	9 jours		mort
WITKIND & WAID	F	35	5 mois	2 jours	6 jours		mort

Auteurs	Hématies x. 100	Plaquettes	Leucocytes	Neutro	Lympho	Mono	Eosino	Baso	Temps de saignement (minutes)	Temps de coagulation (minutes)
AIRD	1,14		2.500	2 %	98 %	0	0	0	11,30	5
BLOOM	2,06	70.000	700	24 %	76 %	0	0	0		
DAVIS	2,55	65.000	2.700	34 %	65 %	0	1	0	1,30	2
ENGLAND ET Mc EACHERN	2,40		2.200	7 %	76 %	6 %	5 %		1,30	7
FRANK (1) et HOLLAND (2)	2,10	10.000	300	0	100 %	0	0	0		25
	3,38	70.000	1.400	34 %	62 %		4 %	0	2,30	3,30
MERLIS	2,49		1.400	24 %	74 %					
WELLER et METCALFE	2,13	36.000	1.850	14 %	86 %	0	0	0		
BEST et PAUL ..	0,92		3.000	26 %	74 %	0	0	0		
FORSTER & FRANKEL	1,2		1.600	61 %	39 %	0	0	0		
GAYLE	2,3		2.500	6 %						
JONES		0	700	0	100 %	0	0	0		
WITKIND & WAID	2,48	60.000	1.350	4 %	96 %	0	0	0	3,55	4,30

L'analyse de ce tableau nous montre une série d'accidents sanguins graves survenus chez des adultes jeunes, après un traitement au M.P.E.H. d'une durée de 5 à 13 mois; accidents qui s'avèrent mortels 8 fois sur 13 après une évolution variant entre 6 et 52 jours.

Dans tous les cas cités, le M.P.E.H. se comporte comme un poison pour toutes les lignées médullaires :

1. La lignée érythroblastique est constamment touchée; l'anémie est toujours importante.

2. Les plaquettes sanguines sont constamment diminuées; dans un cas, elles manquent totalement.

3. On note toujours une forte leucopénie, avec, dans tous les cas, sauf un, une diminution importante du pourcentage des polynucléaires neutrophiles. Remarquons dans deux cas, l'apparition d'une éosinophilie.

ACCIDENTS PLUS HABITUELLEMENT CONSEQUENTS A L'EMPLOI DU D.P.H.S. ET DU M.D.P.H.

1° Hyperplasie gingivale.

Kimball, le premier, en 1939, a remarqué la présence d'une hyperplasie gingivale chez 57 % des malades traités avec le D.P.H.S.

Il s'agit d'une prolifération importante des gencives qui recouvrent plus ou moins la dent. Les languettes interdentaires sont turgescentes et paraissent tendues. Cependant, la muqueuse gingivale reste lisse, unie, ferme, de couleur normale, sans tendance au ramollissement, sans prendre à aucun moment le type fongueux ou ecchymotique. La palpation n'est pas douloureuse, ne provoque pas d'hémorragie, et permet de percevoir la consistance ferme de la gencive. Peu ou pas de troubles fonctionnels à noter; parfois, le sujet ignore sa stomatite quand le spécialiste la découvre.

Divers auteurs ont décrit plusieurs degrés d'hyperplasie, et ont classé ces stomatites en trois ou quatre groupes, suivant la proportion de dent recouverte, car cette prolifération varie énormément de sujet à sujet : elle peut être à peine perceptible chez certains, et peut chez d'autres recouvrir la dent, ne laissant juste apercevoir que le bord triturant.

L'hyperplasie gingivale est plus grave chez les enfants et chez les sujets qui ont une mauvaise hygiène buccale. Elle n'existe pas chez les édentés. Indépendante de la dose de D.P.H.S., ainsi que de la durée du traitement, elle peut régresser si le traitement est arrêté.

Kimball pensait que cette hyperplasie était due à une déficience de l'acide ascorbique dans l'organisme. A l'appui de cette théorie, il donne l'observation suivante : « Un jeune homme de 18 ans souffrait de crises comitiales depuis l'âge de 15 ans. On institua le 7 mai 1938 un traitement avec 0,4 gr. de D.P.H.S., et, pendant les 6 mois que dura le traitement, il n'eut plus de crise. Le 21 mai, il se plaignit de douleurs aux gencives; le 1er juillet, les gencives étaient hyperplasiées de façon notable; le 1er août, son dentiste préconisait l'ablation chirurgicale d'une partie des tissus hyperplasiés. A partir du 15 août, il recevait 300 mg. d'acide ascorbique par jour. En l'espace de trois mois, l'acide ascorbique sanguin passait de 1 mg. par litre à 15 mg. Dès lors, l'état des gencives s'améliorait ».

Cependant, les recherches qui suivirent, notamment celles de Merritt et Foster (1940), Robinson (1942) et Millhon et Osterberg (1942), montrèrent que, si l'acide ascorbique était diminué dans le sang des épileptiques soignés par le D.P.H.S. et présentant une hyperplasie gingivale, il l'était également chez d'autres épileptiques soignés par les barbituriques et dont les gencives étaient saines.

Les auteurs français publièrent quelques observations isolées d'hypertrophie gingivale : Plichet, Hennion et Giraud rapportent, dans la presse médicale (1943), l'observation d'un enfant de 12 ans dont l'hypertrophie gingivale ne s'accompagne ni d'hémorragie, ni d'ecchymose, ni de fatigue générale. Cependant, les examens sanguins montraient une carence en acide ascorbique, que les auteurs attribuaient plutôt au mal comitial qu'à la thérapeutique par le D.P.H.S. Il en est de même pour les observations publiées par Maillard, Soulairac et Boitelle (1945); Roger et Boudouresque (1945); Croizat, Beyssac, Revol et Viallet (1946).

En effet, cette hyperplasie ne présente aucun signe local ou général de scorbut.

Au point de vue anatomo-pathologique on décrit :

a) Une prolifération épithéliale, avec les cellules épithéliales bourrées de kératohyaline;

b) Une grande épaisseur de la couche cornée;

c) Une augmentation des fibres collagènes qui bourrent le chorion sous-épithélial;

d) On ne note aucun changement dans la structure vasculaire.

Il semble donc que cette hyperplasie soit le fait d'une manifestation toxique élective du D.P.H.S., qui, d'après Fraudet (1949), agirait à la faveur d'une stase vasculaire créée par une inflammation gingivale : l'inflammation survient-elle en un point de la gencive, sous forme d'irritation locale telle que le tartre, la persistance de débris alimentaires, que la stase se crée dans les capillaires terminaux.

On comprend que cette gingivite soit plus fréquente chez les enfants, car le développement des tissus est une cause de plus grande vascularisation, et par là, plus propre à favoriser la stase.

Nous avons recueilli l'observation d'une hyperplasie gingivale chez une malade traitée au D.P.H.S. par Monsieur le Professeur agrégé Bergouignan.

Observation I.

Mme D..., 58 *ans.* — Névralgie essentielle du trijumeau, nettement caractérisée à partir de juillet 1949.

Après l'échec des traitements médicaux, la malade reçoit en octobre 1949 du D.P.H.S. à la dose de 0,60; puis la dose est diminuée. Les crises disparaissent dès l'institution du traitement.

En janvier 1950, la malade signale qu'elle a « les gencives congestionnées autour des dents ».

Le D.P.H.S. est abandonné et cette gingivite disparaît, n'ayant d'ailleurs donné lieu à aucune manifestation fonctionnelle gênante.

2° Accidents nerveux et mentaux.

Les accidents nerveux et mentaux dus à la thérapeutique par le D.P.H.S. sont très nombreux et polymorphes. On les rencontre, selon la plupart des statistiques, dans environ 10 à 20 % des cas; cependant, Muller (1945), sur 20 malades traités, observe 13 accidents, donc, plus de 50 %.

Ils sont d'autant plus fréquents que la dose de D.P.H.S. est plus élevée; cela est si habituel que Marchand, à la Société médico-psychologique, le 22 juin 1942, proposait comme test d'intolérance à une dose l'apparition de légers troubles nerveux.

Les troubles nerveux les plus fréquemment observés consistent en tremblements des extrémités, céphalées, asthénie, diplopie, ptosis, baisse transitoire de la vision, vertiges et ataxie. Merritt et Putnam, en 1939, ont observé leur apparition aux doses de 0,4 à 0,5 gramme chez l'adulte, à des doses moindres chez l'enfant; les troubles disparaissaient lorsqu'ils baissaient la dose de médication. Après eux, les auteurs anglo-saxons : Coope (1939), Blair (1939), Fetterman (1940) et Butter (1940) les signalèrent également. En 1940, Blair et Camb publièrent une observation d'hémiplégie droite qui aurait eu pour cause cette thérapeutique, mais c'est là le seul cas de ce genre cité à notre connaissance. En France, Pagniez (1940), Bergouignan (1942), Devic, Loras et Ballivet (1942) rapportent à leur tour des accidents nerveux dus au D.P.H.S. : il s'agissait le plus souvent de troubles pouvant aller d'une simple atteinte fonctionnelle de l'équilibration, à une incoordination souvent sévère. On note des troubles visuels fréquents : diplopie et photophobie; Mercier, en 1945, a présenté à la Société d'ophtalmologie de Paris, deux malades, un homme de 58 ans et un enfant de 8 ans qui ont souffert tous deux d'une baisse rapide de la vision accompagnée de symptômes de névrite optique et d'altérations du champ visuel. La suppression du D.P.H.S. suffit dans les deux cas à faire disparaître les troubles. Les troubles de l'équilibration sont attribués par de

nombreux auteurs à une atteinte cérébelleuse; cependant, Roger et Boudouresque (1945) citent le cas d'un syndrome vestibulaire associé à une hyperplasie gingivale, consécutif à la thérapeutique par le D.P.H.S. Mayoux et Peyrot, en 1949, rassemblent les quatre observations de troubles labyrinthiques d'origine centrale citées dans la littérature, et qui sont les suivantes :

1° Il s'agit d'un cultivateur de 22 ans. Les premiers examens labyrinthiques révèlent un nystagmus bilatéral accentué, et une hypoexcitabilité vestibulaire bilatérale sans trouble auditif. On pouvait penser, tout d'abord, à une névrite du VIII, mais la régression relativement lente des signes spontanés (le Romberg sensibilisé persistant plus de trois mois), conduit à penser qu'il s'agit d'une lésion centrale plus que d'une lésion périphérique.

2° C'est le cas d'une intoxication aiguë chez une femme de 42 ans. Le nystagmus spontané, la variabilité des signes, et les anomalies dans l'excitation des canaux semi-circulaires, permettent d'affirmer l'existence de l'atteinte vestibulaire centrale, sans qu'on puisse donner plus ample précision.

3° Cas publié à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris par Delay, Soulairac, Maillard et Boitelle : une jeune fille prenant depuis 9 mois 0,40 gramme de D.P.H.S. présente de gros troubles de l'équilibre qui relèvent d'une atteinte centrale de l'appareil labyrinthique.

4° Mme Ghitza-Joan (1943) donne dans sa thèse l'observation d'une malade traitée par des doses de 0,10 gramme de D.P.H.S. qui éprouva de gros troubles de l'équilibration. Les épreuves labyrinthiques font apparaître une dysharmonie des réponses vestibulaires.

La cause de ces troubles semble bien être une atteinte toxique du système nerveux central. En effet, l'étude pharmacodynamique de ce médicament précise que la fixation du D.P.H.S. se fait électivement sur le cerveau, le cervelet et les centres médullaires. Ainsi peut-on faire intervenir une action

directe de ce produit sur les centres lorsque le toxique s'accumulerait ou ne serait pas éliminé en quantité suffisante.

Voici quatre observations de malades présentant des troubles nerveux au cours de traitements par les hydantoïnes.

Observation II.

M. A..., 57 *ans* (traité par M. le Professeur agrégé Bergouignan). — Névralgie essentielle du trijumeau à caractère mixte : crises paroxystiques alternant avec des phases d'endolorissement plus continues.

A partir de novembre 1949, le malade prend 0,60 gramme de D.P.H.S. qui a pour effet l'arrêt total des crises. Mais le malade ressent une impression de fatigue générale, avec céphalée mal définie.

Le malade diminue alors progressivement la dose du médicament jusqu'à la suppression complète : céphalée et fatigue disparaissent aussitôt.

Observation III.

M. S..., 70 *ans* (traité par M. le Professeur agrégé Bergouignan). — Névralgie essentielle du trijumeau apparue pour la première fois en 1949; les douleurs frappent d'emblée les trois branches du trijumeau.

Vu le 22 décembre par M. le Professeur agrégé Bergouignan, il prend 0,60 gramme de D.P.H.S.; il éprouve alors des vertiges; il diminue alors la dose à 0,30 gramme; le 25 novembre, au moment du déjeuner : crise douloureuse, il augmente alors la dose jusqu'à 0,40, et s'en trouve bien.

Il continue à prendre régulièrement 0,40, sans autres troubles que quelques vertiges insignifiants.

Observation IV.

M. D..., 64 *ans*. — Névralgie essentielle du trijumeau remontant au début de 1944.

Après plusieurs interventions n'ayant apporté que des rémis-

sions très passagères, le malade est vu par M le Professeur agrégé Bergouignan qui ordonne, le 4 février 1949, 0,60 gramme de D.P. H.S. Le 7 février, les crises ont décru considérablement, mais, à partir du 8 février, le malade commence à éprouver des vertiges de plus en plus prononcés. Le 12, son déséquilibre est tel qu'il n'arrive que très difficilement à circuler dans son appartement en s'accrochant aux meubles. Il accuse en outre quelques céphalées et cauchemars.

Le malade réduit la dose à 0,40 gramme; il éprouve alors des paresthésies de la face, comme si la crise était sur le point de revenir; les vertiges persistent, de sorte qu'il n'ose pas sortir.

Le 18 février, il remplace deux comprimés de D.P.H.S. par deux comprimés de M.P.E.H.; l'état vertigineux reste prononcé, les paresthésies persistent et semblent s'accroître; il ajoute alors un comprimé de D.P.H.S. Le 22 février, il abandonne le M.P.E,H, et reprend 0,60 gramme de D.P.H.S. Les paresthésies disparaissent, mais l'état vertigineux est plus intense : immobile au lit, le malade se trouve à l'aise, mais la position assise amène du déséquilibre; il souffre en outre d'une certaine fatigue générale et de céphalées.

Au début de mars, il remplace le D.P.H.S. par le M.P,E,H. : les vertiges disparaissent, mais les crises douloureuses reprennent.

Le 6 mars, il est remis à 0,60 gramme de D.P.H.S. : à partir du 11 les vertiges reprennent.

La dose est ramenée à 0,20 gramme par jour : les crises reprennent, les vertiges diminuent.

On augmente la dose jusqu'à 0,60 gramme : les vertiges reprennent et le malade se trouve de nouveau condamné au lit.

La neurotomie est décidée.

Observation V.

C... Francis, 6 *ans* (traité par M. le Professeur agrégé Verger). — L'enfant reçoit, depuis le 23 février 1951, pour des absences comitiales caractérisées, 5 centigrammes d'Alepsal et 3 comprimés de mélantoïne (méthyl-diphényl-hydantoïne) à 10 centigrammes.

Trois semaines environ après le début du traitement, l'enfant, dont les absences ont par ailleurs disparu, commence à présenter

brusquement tous les signes d'une grande ataxie labyrinthique avec vertiges; les vertiges sont incessants, souvent accompagnés de vomissements, provoquant la chute; la démarche est incertaine et mal assurée; dans la station debout, le malade ne conserve son équilibre que les deux pieds écartés et les yeux ouverts; le signe de Romberg est très positif; la résistance à la poussée est à peu près nulle; le nystagmus spontané est très net, surtout dans le regard latéral droit.

Il faut encore noter une diplopie certaine, dont l'enfant se plaint à plusieurs reprises.

Examen neurologique par ailleurs négatif : aucun signe pyramidal, ni cérébelleux cinétique.

Il n'existe pas à l'examen de la cavité buccale de gingivite hyperplasique appréciable.

L'arrêt immédiat de la mélantoïne est suivi d'une régression très rapide des symptômes labyrinthiques qui ont totalement disparu après quelques jours.

Un examen labyrinthique détaillé n'a pu malheureusement être pratiqué que tardivement après la guérison clinique; il montrait encore, à l'épreuve calorique, des réflexes vestibulaires diminués, surtout à droite, dans leur réponse nystagmique, ainsi qu'une déviation franche vers la droite dans l'épreuve de la marche en étoile.

Quant aux troubles psychiques, on les trouve dans la littérature avec une fréquence assez grande. On peut les voir associés à des troubles nerveux, et ils revendiquent la même étiologie. Leurs formes sont multiples, et vont de la plus légère irritabilité ou confusion, jusqu'au délire et à l'agressivité les plus sévères.

Williams, en 1939, cite le cas d'un épileptique de 24 ans qui, traité par le D.P.H.S., devint au bout de quelques jours irritable et agressif, au point qu'il dut cesser la médication, et redevint alors normal. L'agressivité reparut dès qu'on voulut reprendre la médication.

Weinberg et Goldstein (1940) publient deux cas de délire aigu hallucinatoire survenu au cours du traitement au D.P.H.S.

Fetterman, en 1940, observe chez trois malades des réactions psychiques ressemblant à un état paranoïaque, qui disparurent après arrêt du traitement par le D.P.H.S.

Devic, Loras et Ballivet, en 1942, publient le cas d'une malade, grande épileptique, rebelle à toutes thérapeutiques, et qui fut traitée par 0,40 gr. de D.P.H.S. associé à 0,20 gr. de gardénal. Au bout d'un mois de cette médication, cette malade entrait à l'hôpital dans un état d'obnubilation intense qui ne cessa que lorsqu'on diminua les doses.

3° Troubles digestifs et hépatiques.

Merritt et Putnam signalaient déjà dans leurs premiers rapports, l'existence des troubles digestifs après l'absorption de D.P.H.S.; il s'agissait de lourdeur d'estomac, de nausées et de vomissements dus à l'extrême alcalinité de la drogue dont le P.H. est de 11,7. Ces auteurs recommandaient pour que le médicament soit mieux supporté, de la prendre au cours des repas. Divers auteurs anglo-saxons : Williams, J.-J. Laws, Davidson et Sutherland et Fetterman signalèrent les mêmes troubles dans leurs observations.

Cependant, Kimball et Horan, en 1939, notèrent des accidents autrement sérieux : il s'agissait de troubles gastriques aigus chez certains des malades traités par le D.P.H.S. Il y eut parmi ceux-ci deux hématémèses : l'une fatale et l'autre qui se termina heureusement; dans cette dernière, la gastroscopie montrait une hémorragie sous-muqueuse de la face postérieure de l'estomac. On ne retrouve ces épisodes aigus graves nulle part ailleurs dans la littérature.

En juin 1950, B.-H. Chaiken, Goldberg et Segal de Boston publièrent le premier cas d'hépatite avec ictère et troubles cutanés dus à la thérapeutique par le D.P.H.S. chez un jeune noir de 29 ans. Cet ictère dura cinq semaines accompagné d'une éruption, d'un gros foie et de température; les épreuves hépatiques étaient perturbées. Tous les examens furent faits pour mettre une étiquette étiologique (infectieuse, toxique ou para-

sitaire) sur cette hépatite; tous se révélèrent négatifs. Ce n'est qu'après la reprise du D.P.H.S. pendant la convalescence, et la réapparition consécutive de certains symptômes toxiques, leur disparition rapide après un nouvel arrêt de la médication, que les auteurs concluaient à une sensibilisation au D.P.H.S.

4° Les accidents cardio-vasculaires.

Williams, le premier, dans le « Lancet » (1939), cite trois cas d'accidents cardiaques provoqués par le D.P.H.S. :

Un malade de 20 ans, trois mois après le début du traitement au D.P.H.S., eut une légère bradycardie à 52 battements par minute.

Un malade de 58 ans, trois semaines après le début du traitement avec ce médicament, eut une bradycardie à 44 battements par minute avec de fréquentes extrasystoles. Un examen plus approfondi montra une dilatation cardiaque, une onde T inversée à l'électrocardiogramme, et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque.

Le sang et les urines de ces deux malades étaient normaux, et ils guérirent rapidement de leurs troubles quand la dose de D.P.H.S. fut réduite : une semaine après, leurs pouls étaient respectivement à 80 et 72.

Un troisième malade, de 34 ans, vit apparaître sa première crise de tachycardie paroxystique deux mois après le début du traitement par le D.P.H.S. Mais l'on ne peut assurer que dans ce dernier cas, la thérapeutique anticomitiale soit seule en cause.

Finkelman et Arieff, en 1942, sur 44 malades traités par le D.P.H.S., rapportent que 27 d'entre eux se plaignaient d'algies précordiales et de palpitations. Les électrocardiogrammes montraient des altérations du myocarde dans tous les cas, sauf deux :

13 soit 50 % montraient un allongement de 2 à 4 centièmes de seconde de P.Q.

21 soit 78 % montraient une onde T diminuée.
3 montraient un changement de l'onde P.
1 montrait un complexe Q.R.S. altéré.

L'arrêt de la médication ramena un électrocardiogramme normal dans tous les cas.

Les travaux expérimentaux de Baudouin et Hazard qui concluent à une action vagomimétique du D.P.H.S. associée à une action musculaire dépressive directe, expliquent parfaitement les troubles observés par les auteurs anglo-saxons.

ACCIDENTS PLUS HABITUELLEMENT CONSEQUENTS A L'EMPLOI DU M.P.E.H.

Il est rare que le M.P.E.H. provoque des malaises gastriques ou des troubles nerveux tels que ceux que l'on observe avec l'emploi du D.P.H.S.

Cependant, Loscalzo (1947) note 4 cas d'hypertrophie gingivale légère sur 67 malades traités par le M.P.E.H.; Bercel (1950) signale 2 cas de diplopie passagère sur 72 malades traités; Jones (1951) remarque chez les malades traités par ce produit l'apparition de vertiges et de céphalées. On peut toutefois dire que ces troubles sont aussi rares avec le M.P.E.H. qu'ils sont fréquents avec le D.P.H.S. D'ailleurs, Savoy, au congrès d'oto-neuro-ophtalmologie (1947), donnant les résultats de ses observations sur les thérapeutiques anticomitiales, s'exprime en ces termes : « Si le D.P.H.S. est toléré par les malades pendant une première phase de traitement et qu'on lui substitue le M.P.E.H. par la suite, il ne l'est plus du tout si on tente de l'administrer à nouveau; nous ne pouvons expliquer ce phénomène que sous forme d'une réaction psychologique du patient qui ne veut pas souffrir une seconde fois les troubles endurés pendant la première partie de son traitement. » Cet auteur, sur 35 malades traités par le M.P.E.H., ne note aucun trouble secondaire malgré des doses allant jusqu'à 12 dragées par jour (1,2 gramme) pendant plusieurs mois chez une malade. Au contraire, il regarde ce médicament comme un stimulant du métabolisme général dans quelques cas; « les avortons se sont développés d'une manière inattendue ».

Cependant, la plupart des auteurs anglo-saxons : Kozol,

Loscalzo, Subirana et Oller Daurella, Bercel, Jones signalent comme effet secondaire le plus fréquent de cette médication, l'apparition d'une torpeur plus ou moins profonde en relation directe avec la dose administrée, et qui arriverait chez environ 15 % des malades traités; Kozol en fait un test de dose maxima tolérée, et conseille de ne pas associer au M.P.E.H. la médication barbiturique, ce qui augmenterait évidemment les phénomènes torporeux. Jones (1951) signale cet accident dans 83 % des 24 malades qu'il traite; et il conseille d'employer la dextro-amphétamine en association avec le M.P.E.H.

H. Hunter et D. Jenkins, pour la première fois, en 1951, signalent chez 6 malades traités par le M.P.E.H. pour épilepsie essentielle, une pigmentation cutanée brune sur les endroits exposés au soleil; l'exploration de la fonction des capsules surrénales ne montre rien d'anormal et aucun diagnostic précis ne put être porté jusqu'au jour où, après avoir cessé le traitement par le M.P.E.H., les malades virent cette pigmentation diminuer et disparaître. Les auteurs attirent l'attention sur de tels troubles qui n'avaient pas été décrits jusqu'ici, et qui pourraient d'après eux être précurseurs de troubles toxiques plus graves.

L'ACCIDENT TYPIQUE CONSÉQUENT A L'EMPLOI DU D.M.D.T.H. : LE GOITRE MYXŒDEMATEUX

Le tout dernier-né dans la série des hydantoïnes, le D.M.D.T.H., provoque, chez certains malades à qui on l'administre, l'apparition d'un goître myxœdémateux. Cet accident avait été tout d'abord pressenti par Cheymol et Lavedan qui avaient remarqué l'analogie entre la formule chimique de ce produit et celle des antithyroïdiens de synthèse; les recherches expérimentales entreprises par ces auteurs n'arrivèrent pas à démontrer une action antithyroïdienne nette. Baudouin et Thuilier (1949) ont les premiers expérimenté ce produit au point de vue thérapeutique sur 120 malades : 2 d'entre eux présentèrent un léger syndrome myxœdémateux avec apathie, infiltration des téguments, et un métabolisme basal abaissé de 33 % chez l'un et de 42 % chez l'autre.

Laplane et Debray, en 1950, observent que le D.M.D.T.H. employé chez l'enfant entraîne très souvent une légère diminution du métabolisme basal souvent associée à une élévation du cholestérol sanguin; tout peut en rester là, mais, au bout d'un certain temps, il est possible de voir se développer un syndrome d'insuffisance thyroïdienne. Les auteurs l'ont observé chez trois enfants; ces derniers, en effet, seraient plus sensibles que l'adulte au traitement par le D.M.D.T.H.

Guinet et Berger (1951) pensent que le D.M.D.T.H. est véritablement un produit antithyroïdien et publient à ce sujet, les quatre observations suivantes :

Observation 1.

M. C... (25 ans). — Le 19 janvier 1951, le malade consulte pour un goître d'installation récente. L'histoire clinique est la suivante :

1° Comitialité ancienne, connue et traitée depuis l'âge de 13 ans Depuis le 15 août jusqu'à maintenant, le malade a pris régulièrement un comprimé de diméthyldithiohydantoïne à 0,20; la quantité de médicament absorbée peut être évaluée à 141 comprimés. On lui aurait conseillé de prendre en même temps de la thyroxine, mais le sujet n'a utilisé que trente comprimés au demi-milligramme, répartis en trois périodes de dix jours en août, septembre et octobre.

2° Dans le courant novembre et décembre s'est installé rapidement un goître volumineux, mesurant actuellement 47 centimètres de tour de cou, diffus, bilatéral, mou et non vasculaire.

L'habitus du sujet est celui d'un hypothyroïdien, avec un faciès bouffi, blafard; les extrémités sont froides et moites; la voix est rauque et assourdie, ne permettant pas au sujet de remplir ses occupations professionnelles de chanteur. Pas de modifications des phanères. Le pouls est à 65. Le poids est de 73 kilos.

Métabolisme basal diminué de 24 %.

Cholestérol : 3,25.

Devant ce tableau clinique, on arrête la diméthyldithiohydantoïne et on donne un demi-milligramme de thyroxine quotidien. A partir de ce moment, le sujet est revu régulièrement chaque semaine.

Le 2 mars, le bilan est le suivant : au bout d'un mois de ce traitement, amélioration fonctionnelle importante, permettant au sujet de reprendre ses occupations. Disparition de la bouffissure avec chute de poids de 8 kilos. Le pouls est à 80. Le goître a diminué de volume et le tour de cou de 6 cm. 5.

Métabolisme basal diminué de 21 % (après 4 jours d'interruption de la thyroxine).

Cholestérol : 2,90.

Le 17 avril, nouvelle hospitalisation. Poids stabilisé à 65 kilos. Pouls normal. Tour de cou : 39 centimètres, avec une thyroïde où s'individualise un nodule résiduel, bien délimité.

Métabolisme basal augmenté de 21 % (le malade n'a pris aucune médication thyroïdienne depuis le 9 avril; mesure faite le 21 avril).

Cholestérol : 2,10.

Observation 2.

Mme B..., 51 ans. — Le 27 février 1951, consulte pour goître avec hypothyroïdie.

Il s'agit d'une épileptique connue comme telle depuis vingt-cinq ans. Ménopause il y a dix ans, avec virilisme pilaire discret; coexistence de nombreux naevi et papillomes cutanés dont la biopsie permet de discuter l'adénome sébacé.

Il y a deux mois s'installe un goître à évolution progressive, alors que le cou avait toujours été rigoureusement normal. Les signes d'insuffisance thyroïdienne sont identifiables dès ce moment : voix cassée, peau sèche, frilosité, somnolence, infiltration tégumentaire, surtout au visage. Un médecin consulté donne de l'extrait thyroïdien : le goître cesse alors d'augmenter, l'infiltration disparaît et l'état général s'améliore. Mais la malade cesse ce traitement et au bout de trois semaines d'interruption de la médication thyroïdienne elle consulte devant la réapparition des signes.

A l'examen, goître diffus, bilatéral, maximum à gauche; tour de cou : 43 centimètres.

Les téguments sont infiltrés, la langue grosse, la peau sèche; le pouls est compté à 68.

Métabolisme basal diminué de 10,6 %.

Cholestérol : 2,50.

L'interrogatoire apprend que, depuis le 17 mai 1950, le traitement de l'épilepsie est assuré par de la diméthyldithiohydantoïne (quatre comprimés quotidiens pris régulièrement, sauf ces derniers jours).

Observation 3.

Mlle L..., 17 ans. — Le 17 avril 1951, comitialité traitée depuis le 3 mai 1950 avec une dose quotidienne de trois comprimés de diméthyldithiohydantoïne sans adjonction de thyroxine.

Courant septembre, la malade a vu s'installer un goître à évolution progressive, accompagné de petits signes d'insuffisance thyroïdienne : frilosité, somnolence, peau sèche, constipation durant parfois huit jours. Pas de troubles des règles, ni des phanères. La face est bouffie et blafarde. Pouls normal.

L'examen montre un goître diffus, volumineux, mesurant 41 centimètres, très vasculaire, donnant un très important souffle à l'auscultation.

Métabolisme basal diminué de 20 % (confirmé à deux reprises).

Cholestérol : 2,10.

Le 29 mai, après trois semaines de thyroxine, amélioration fonctionnelle; chute de poids de 4 kilos; le tour de cou est de 35 centimètres : le goître n'est plus vasculaire, mais dur et bosselé.

Observation 4.

Mlle M..., 20 ans. — Le 30 avril 1951. Jeune fille traitée pour une comitialité ancienne, par deux comprimés quotidiens de diméthyldithiohydantoïne depuis mai 1950.

Courant décembre s'est installé un goître à évolution progressive et rapide, en même temps que se modifiait l'état général : frilosité, somnolence, bouffissure du visage, surtout péri-orbitaire, encore très nette. Peau sèche aux bras et aux jambes.

A l'examen, gros goître diffus, bilatéral, prédominant à droite et donnant un souffle intense à l'auscultation; il mesure 43 centimètres.

Métabolisme basal diminué de 24 %.

Cholestérol : 2,70.

Il s'agit bien d'un goître médicamenteux, mais on retient un facteur de prédisposition familiale, la mère de la malade ayant une thyroïde nettement palpable, et la grand-mère un goître.

Voici maintenant l'observation d'une malade traitée par M. le Professeur agrégé Verger :

Observation VI

Michel S..., 7 ans, présente, depuis la petite enfance, des crises comitiales convulsives fréquentes et rebelles, résistant à un traitement mixte : gardénal (0,15-0,20) et sédantoïnal (M.P.E.H.) (0,20); les anomalies électroencéphalographiques sont à prédominance bitemporale, surtout temporale gauche profonde.

L'enfant reçoit alors le traitement suivant : gardénal, 0,10;

thiomédan (D.M.D.T.H.), 0,20. Après deux mois de ce traitement, la disparition des crises est totale; mais, quatre mois plus tard, apparaissent et s'aggravent rapidement les signes typiques d'un goître myxœdémateux, avec faciès bouffi et jaunâtre, somnolence très accusée contrastant avec l'habituelle turbulence du sujet, frilosité, etc Le thiomédan est aussitôt arrêté, remplacé par le sédantoïnal, et l'opothérapie thyroïdienne instituée; le goître et les signes d'insuffisance thyroïdienne vont régresser en quelques semaines; particularité remarquable : l'association gardénal-sédantoïnal jusque là inefficace, va continuer de maîtriser convenablement le mal comitial de l'enfant, dont les accidents convulsifs ne seront plus observés.

L'analyse de ces observations nous montre que le D.M.D. T.H. se comporte chez certains malades comme un antithyroïdien. Nous retrouvons dans chacune des cinq observations citées, l'apparition après 2 à 6 mois de traitement d'un syndrome myxœdémateux comprenant :

1° Un goître diffus, volumineux et parfois vasculaire (observations III et IV de Guinet et Berger).

2° Le goître est accompagné de :

a) D'infiltration tégumentaire (visage bouffi et blafard), de frilosité, de constipation, de modification de la voix qui devient rauque et cassée, de bradycardie, d'apathie et de somnolence.

b) D'un métabolisme basal toujours très diminué (d'après Marchand, il le serait chez l'enfant bien avant l'apparition des phénomènes cliniques) : diminué de 33 % et 42 % chez les malades de Baudouin et Thuilier; diminué de 24 %, 10,6 %, 20 %, et 24 % dans les observations de Guinet et Berger.

c) D'une augmentation du taux du cholestérol sanguin qui, pour Marchand, apparaîtrait bien avant les signes cliniques.

Ce syndrome, qui pourrait être évité en donnant préventivement des extraits thyroïdiens (Marchand), disparaît rapidement après l'arrêt de la médication anticomitiale et la prise quotidienne d'extraits thyroïdiens (observations I et III de Guinet et Berger, observation du malade traité par M. le Professeur agrégé Verger).

PATHOGENIE

Il ne semble pas que tous les accidents observés au cours d'une thérapeutique par les dérivés de l'hydantoïne aient une pathogénie unique.

Il existe des accidents qui surviennent quel que soit le dérivé employé et quelle que soit sa dose; ce sont là les accidents que nous avons classés sous la rubrique d'« accidents communs ».

Pour la plupart des auteurs, ils sont la conséquence d'une réaction allergique du sujet au traitement donné; d'ailleurs, le caractère des rash cutanés morbilliformes ou scarlatiniformes, arrivant brutalement du huitième au quinzième jour du traitement, est particulièrement suggestif.

Ruskin, en 1948, présente le cas d'une dermatite fatale, associée à des troubles sanguins, chez un sujet traité par le M.P.E.H., qui illustre bien cette théorie; il s'agissait d'un enfant de 10 ans, dont l'histoire des antécédents personnels montre une sensibilité cutanée particulière : à 4 ans, il a eu une maladie non identifiée associée à un rash cutané; à 6 ans, un traitement D.P.H.S.-gardénal, qui s'avère d'ailleurs inefficace, provoque un rash cutané associé à une ataxie; à 7 ans et demi, un rash cutané se développe après un traitement sulfamidé pour rhino-pharyngite; à 10 ans, le 3 février 1948, on lui donne 0,3 gramme de M.P.E.H.; onze jours après, un rash maculaire se développe sur la face et le cou; la température et le pouls étaient normaux; il n'avait pas d'adénopathie, et ses muqueuses étaient normales; le lendemain, les taches érythémateuses s'étaient accrues : la face, les bras, l'abdomen et les jambes étaient rouges; le pharynx était légèrement rouge; la température à 38°; le traitement au M.P.E.H. est alors arrêté et le malade est hospitalisé.

Rapidement les lésions cutanées se développent; l'éruption devient bulleuse, les bulles confluent; des ulcérations se développent sur toute la muqueuse buccale.

Pendant la première semaine d'hospitalisation, on observe une légère leucocytose sanguine; mais, en peu de jours, il y eut une chute progressive des leucocytes, et les polynucléaires neutrophiles descendent à moins de 8 %. Un peu plus tard, les leucocytes semblèrent augmenter, mais ils tombèrent une seconde fois et la mort ne se fit pas attendre.

L'auteur pense plutôt à une hypersensibilité cutanée du sujet au médicament qu'à une toxicité propre à ce dernier.

Loscalzo, commentant cette observation, pense qu'il serait prudent d'étudier régulièrement la formule sanguine des sujets soumis au traitement par le M.P.E.H. pendant une année; après ce délai, cette précaution serait inutile puisque ce médicament n'a pas une toxicité propre.

Il serait logique de penser à une pathogénie analogue dans les manifestations hémorragiques subites et diffuses, localisées aux téguments et aux muqueuses : comme le cas d'érythème hémorragique mortel rapporté par Ritchie et Weldon Kolb (1942) apparu onze jours après le début du traitement, sans modifications importantes de la formule sanguine, et le cas des hémorragies profuses de la muqueuse gastrique observé par Kimball et Horan en 1939. Mais peut-on mettre une telle étiquette pathogénique dans le cas d'hépatite accompagnée de dermatite, apparue dix-sept jours après le début du traitement par le D.P.H.S., et observé par Chaiken, Goldberg et Segal.

2° A côté des « accidents communs », il existe des accidents qui arrivent habituellement avec un composé déterminé, dont la fréquence et la gravité augmentent avec la dose employée et qui cessent ou s'améliorent de façon notable lorsque les doses employées restent au-dessous d'un certain seuil. Il s'agit, en grande partie, des accidents que nous avons classés sous la rubrique d'« accidents habituellement conséquents à

l'emploi d'un dérivé ». Ce sont pour le D.P.H.S. et le M.D.P.H., les troubles nerveux et mentaux, les troubles cardiaques et les troubles digestifs; la torpeur pour le M.P.E.H.; le goître myxœdémateux pour le D.M.D.T.H.

Ces accidents semblent bien être conditionnés par une toxicité propre au produit envisagé sur tel ou tel organe. Ils sont généralement peu graves à l'inverse des précédents.

La gingivite hyperplasique paraît devoir rentrer dans le cadre de cette pathogénie.

En résumé, nous pouvons dire qu'à côté d'une toxicité propre relativement légère, chaque dérivé de l'hydantoïne peut provoquer des accidents allergiques, sanguins ou cutanés plus ou moins graves, chez certains sujets prédisposés.

PREVENTION DES ACCIDENTS

Les bienfaits de la thérapeutique par les hydantoïnes, chez certains malades, en font un remède précieux dont nul ne voudrait se priver. Mais la possibilité d'accidents au cours du traitement, commande dans son application certaines mesures de prudence qui permettent de les éviter ou d'atténuer leur gravité.

Seuls les accidents allergiques, cutanés et sanguins, justifient par leur importance des mesures sévères; en effet, lorsqu'ils sont déclarés, même après l'arrêt de la médication aux hydantoïnes, ils évoluent pour leur propre compte et, parfois, d'une façon inexorable.

Les auteurs anglo-saxons préconisent :

a) De ne donner les dérivés de l'hydantoïne qu'aux malades qui ne peuvent prendre des barbituriques, soit parce que ces derniers n'ont pas amélioré leur état, soit qu'ils leur aient provoqué des phénomènes d'intolérance.

b) De commencer le traitement par de très petites doses, et de les augmenter progressivement en surveillant de très près le malade, surtout si ce dernier présente dans ses antécédents une histoire allergique.

c) De pratiquer des examens sanguins et généraux chaque semaine pendant six semaines, chaque deux semaines pendant les trois mois suivants, puis chaque mois pendant la première année de traitement et tous les quatre mois par la suite.

d) De mettre en garde les malades sur la valeur de symptômes tels que l'apparition d'une éruption, d'un prurit, d'une poussée de température, de maux de gorge ou d'une fatigue persistante.

Dans le but d'éviter ces accidents, certains ont même recommandé une administration discontinue des dérivés (Steel, Edin et Smith, 1939).

Quant aux accidents dus à la toxicité propre des différents dérivés, ils sont en général peu graves, et disparaissent à la faveur d'une thérapeutique purement symptomatique ou par l'arrêt du traitement, sans jamais mettre la vie du malade en danger.

a) Les troubles gastriques provoqués par l'alcalinité du D.P.H.S. peuvent être évités par la prise du médicament au cours des repas, et, s'il y a lieu, par l'adjonction d'une solution d'acide phosphorique ou chlorhydrique.

b) Les troubles nerveux, mentaux et cardio-vasculaires, dus à ce produit, disparaissent par la simple diminution de la dose ou par l'arrêt de la thérapeutique.

c) La torpeur provoquée par le M.P.E.H. peut être contrôlée par l'emploi de dextro-amphétamine.

d) L'hyperplasie gingivale due à la thérapeutique par le D.P.H.S. peut être évitée par une très bonne hygiène buccale associée, pour certains auteurs, à un traitement polyvitaminé (vitamines C, D et B2). Après son apparition, si elle survient tout de même, quelques bons résultats ont été obtenus par des massages (Ziskin, Stowe et Zogarelli); dans les cas particulièrement graves on a conseillé l'ablation chirurgicale.

e) Le goître myxœdémateux de la thérapeutique par le D.M.D.T.H. pourrait être prévenu par l'administration simultanée d'extraits thyroïdiens; il semble que cette association serait profitable surtout chez l'enfant (Marchand).

CONCLUSIONS

Les accidents consécutifs à la thérapeutique par les dérivés de l'hydantoïne peuvent se classer en accidents communs (à tous les dérivés), et en accidents plus habituellement consécutifs à chacun d'eux en particulier, ou accidents propres.

Les accidents propres sont dus à une toxicité particulière à tel ou tel dérivé, lequel s'attaque avec prédilection à tel ou tel appareil (système nerveux central, muscle cardiaque, muqueuse gastrique, gencives ou corps thyroïde). Ces accidents sont généralement bénins et faciles à maîtriser.

Les accidents communs, les plus graves, seraient dus à une sensibilisation allergique de l'organisme aux produits administrés. Ils apparaissent indépendamment de la dose employée, et touchent avec prédilection la peau ou le sang du malade.

Dépendant étroitement de l'existence des accidents et de leur éventuelle gravité, des mesures de prévention doivent être prises, surtout en ce qui concerne les accidents allergiques :

1° Débuter le traitement très progressivement, surtout chez les sujets qui ont présenté antérieurement une histoire allergique.

2° Surveiller régulièrement l'état général et le sang des malades, surtout pendant la première année de traitement.

3° Arrêter la médication à la moindre alerte, quitte à la reprendre progressivement par la suite.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU
Le 29 juillet 1952
Pour le Doyen,
L'Assesseur :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
FONTAN.

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 1er août 1952
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ABBOTT et SCHWAB. — The serious side effects of newer antiepileptic drugs. *New England Journal of Medicine*, 242, 24, pp. 943-949, juin 1950.

AIRD. — Treatment of epilepsy. *J.A.M.A.*, 137, 14, p. 1249, juill. 1948.

ARING et ROSENBAUM. — Ingestion of large dose of dilantin sodium. *Arch. Neuro et Psychiatry*, 45, p. 265, 1941.

BARTON. — Fixed drug eruption produced by hydantoïns. *Arch. Derm. and Syph.*, 48, pp. 413-414, oct. 1943.

BAUDOUIN. — Traitement de l'épilepsie par une marque française de diphényl-hydantoïne. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 124, 9 et 10, pp. 239-242, 1941.

BAUDOUIN et HAZARD. — Action cardio-dépressive exercée par le D. P.H. et son dérivé sodique par injection intra-veineuse. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, séance du 8 juillet 1941, pp. 39-41.

BAUDOUIN et THUILIER. — Sur un nouvel antiépileptique. *Revue de neurologie*, 81, 9, pp. 788-790, sept. 1949.

BERCEL. — Mesantoïne in Epilepsy. *J.A.M.A.*, 143, 17, pp. 1460-1462, août 1950.

BERGOUIGNAN. — *Revue de laryngo-oto-rhinologie*, p. 34, 1942.

BEST et PAUL. — Severe aplastic anemia following antiepileptic medication. *American Journal of Medicine*, 8, pp. 124-130, 1950.

BEYSSAC. — Les muqueuses gingivales et buccales, dans diverses affections. *Pediatrie*, 6, pp. 748-749, 1950.

BLAIR et CAMB. — Hemiplegy complicating sodium-diphenyl-hydantoïn therapy of epilepsy. *Lancet*, p. 269-270, févr. 1940.

BLAIR, CAMB, BAILEY et MC GREGOR. — Treatment of epilepsy with Epanutin. *Lancet*, pp. 363-367, août 1939.

BLOOM, LYNCH et BRICK. — Mesantoïne poisoning. *J.A.M.A.*, 138, pp. 498-499, oct. 1948.

Brissot et Delage. — Dangers des thérapeutiques nouvelles : essai de traitement de l'épilepsie convulsive chez des enfants et des adolescents, par le D.P.H. libre. *Annales médico-psychologiques*, pp. 191-199, oct.-nov. 1942.

Butter. — Epilepsy treated by Epanutin. *British Medical Journal*, pp. 483-484, mars 1940.

Chaiken, Goldberg et Segal. — Dilantin sensivity : report of a case of Hepatitis with Jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *New England Journal of Medicine*, 242, pp. 897-898, juin 1950.

Chavány. — *Progrès Médical*, p. 506, déc. 1942.

Cheymol et Lavedan. — Action comparée de quelques antithyroïdiens et d'un produit nouveau, le diméthyl-dithio-hydantoïne. *Journal de Physiologie*, pp. 144-147, 1949.

Cohen, Showstack et Myerson. — Synergism of Phenobarbital, Dilantin and other medications. *J.A.M.A.*, 114, 16, p. 480, févr. 1940.

Coope. — A new remedy to Epilepsy. *Lancet*, p. 956, oct. 1938.

Coope et Burrows. — Treatment of Epilepsy with sodium-diphenyl-hydantoïne. *Lancet*, pp. 490-492, mars 1940.

Croizat, Beyssac, Revol et Viallet. — Sur un cas de gingivite hyperplasique, complication du traitement par la diphényl-hydantoïne. *Soc. Médic. des Hôpitaux de Lyon*, séance du 25 juin 1946. *Lyon Médical*, 43, pp. 244-245, oct. 1946.

Davidson et Sutherland. — Results with Epanutin in mental hospital patients. *British Medical Journal*, p. 720, oct. 1939.

Davies, Fisch et Tischer. — Pancytopenia due to Mesantoïne. *New England Journal of Medicine*, 242, 22, pp. 863-864, juin 1950.

Delay et Soulairac. — Action comparée des barbituriques, du D.P.H. et des bromures sur l'épilepsie électrique du rat. *Comptes rendus de la Société de biologie*, p. 60, janv. 1944.

Delay, Maillard, Soulairac et Boitelle. — Accidents du traitement de l'épilepsie par la D.P.H. : la gingivite hyperplasique et le syndrome vestibulaire. *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 61, pp. 34-37, 1945.

Devic, Loras et Ballivet. — Traitement de l'épilepsie par le diphényl-hydantoïne. *Lyon Médical*, pp. 37-42, juill. 1942.

Devic, Mayoux et Garde. — Accidents chroniques d'intolérance au D.P.H. *Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, séance du 14 mai 1946. *Lyon Médical*, 34, pp. 124-127, août 1946.

DIKERSON. — The present status of Dilantin therapy. *American Journal of Psychiatry*, 98, pp. 515-523, janv. 1942.

ENGLAND et MC EACHERN. — Acute aplastic anemia during mesantoïne therapy. *Canadian M.A.J.*, 60, pp. 173-175, 1949.

FABRE. — Sur l'élimination urinaire du diphényl-hydantoïne. *Soc. de Biologie*, séance du 12 sept. 1942. *Comptes rendus de la Société de biologie*, p. 779, déc. 1942.

FETTERMAN. — Dilantin therapy. *J.A.M.A.*, 114, p. 396, févr. 1940.

FETTERMAN et SHALLENBERGER. — Further studies in Dilantin sodium therapy of epilepsy. Diseases of nervous system, pp. 383-389, déc. 1941.

FINKELMAN et ARIEFF. — Untoward effects of phenytoïn sodium in epilepsy. *J.A.M.A.*, 118, pp. 1209-1212, avril 1942.

FOURNIER. — Etude expérimentale de l'influence sur l'épilepsie sous-corticale de la D.P.H. Analyse in *Revue de neurologie*, 78, pp. 523-524, sept.-oct. 1946.

FOSTER et FRANKEL. — Fatal aplastic anemia during anticonvulsivant therapy. Disease of nervous system, pp. 108-111, 1949.

FRANK et HOLLAND. — Pancytopenia due to mesantoïne. *J.A.M.A.*, 137, 14, p. 1249, juill. 1948.

FRANKEL. — Dilantin sodium in the treatment of epilepsy. *J.A.M.A.*, 114, pp. 1320-1321, avril 1940.

FRAUDET. — Stomatite de l'intoxication par le diphényl-hydantoïne. *Société de stomatologie de France*, séance du 22 mars 1949. *Revue de stomatologie*, pp. 370-377, juin 1949.

FRISCH et PIGOTT. — Effets du D.P.H.S. sur le poids du corps et les sérum-protéines. *American Journal of psychiatry*, pp. 55-60, janv. 1942.

GAYLE, LYNCH et SCHERE. — Another fataly following use of tridione and hydantoïne. *Virginia Medical Monthly*, 75, pp. 288-291, 1948.

GLEY. — Action du diphényl-hydantoïne sur le système nerveux central. *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*, 125, p. 307, mars 1941.

GOLDSTEIN et WEINBERG. — Experimental evidence of anticonvulsivant properties of sodium-diphenyl-hydantoïne. *Archives of neurology psychiatry*, 43, pp. 453-455, mars 1940.

GRUHZIT. — Sodium-diphényl-hydantoïne : pharmacology and histopathology studies. *Arch. path.*, 28, p. 761, nov. 1939.

GUICHARD. — Premiers essais de traitement de l'épilepsie essentielle par le diphényl-hydantoïne. *Société Médicale des Hôp. de Lyon. Lyon Médical*, pp. 320-323, avril 1943.

GUINET et BERGER. — Quatre observations de goîtres avec hypothyroïdie provoqués par la diméthyl-dithio-hydantoïne. *Lyon Médical*, pp. 431-435, juin 1951.

HAZARD, CHEYMOL et SMARZEWSKA. — Action anticonvulsive et structures moléculaires de quelques composés hétérocycliques pentagonaux. Diméthyl-dithio-hydantoïne : influence de la méthylation et de l'iodométhylation au soufre. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 227, 4, pp. 312-313, juill. 1948.

HINE et HOZELKA. — *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, p. 289, 1941.

HOUFEK et HERMANN. — Mesantoïn in difficult cases of epilepsy. *Nebraska States Medical Journal*, 36, 7, p. 234, juill. 1951.

HUNTER et JENKINS. — Occurence of skin pigmentation during mesantoïn therapy. *J.A.M.A.*, 147, 8, pp. 744-748, oct. 1951.

JONES. — Methoïn in treatment of epilepsy. *British Medical Journal*, pp. 64-67, janv. 1951.

KIMBALL. — The treatment of epilepsy by sodium-diphenyl-hydantoïne. *J.A.M.A.*, 112, 2, pp. 1244-1245, avril 1939.

KIMBALL et HORAN. — The use of dilantin in the treatment of epilepsy. *Ann. Int. Medicine*, 13, pp. 787-793, nov. 1939.

KOZOL. — Epilepsy : treatment with a new drug : 3methyl-5 5phenyl-ethyl-hydantoïne. *American Journal of psychiatry*, 103, p. 154, sept. 1946.

KOZOL. — Mesantoïne in the treatment of epilepsy. *Arch. neuro and psych.*, 63, pp. 235-248, févr. 1950.

LAPLANE et DEBRAY. — Un nouvel antiépileptique : le diméthyl-dithio-hydantoïne. *Archives Françaises de pédiatrie*, pp. 527-529, 1950.

LAWS. — Epanutin in epilepsy. *British Medical Journal*, p. 725, oct. 1939.

LENNOX. — *Lancet*, p. 1544, déc. 1938. *American Journal of psychiatry*, 103, p. 160, sept. 1946.

LEULIET. — Contribution à l'étude de l'action de la D.P.H., dans le traitement de l'épilepsie essentielle. *Thèse Paris*, 1945.

LEWINGSTON et SWEET. — The use of 3methyl-5phenyl-hydantoïne in the treatment of epilepsy. Preliminary report. *Bull. Johns Hopkins Hospital*, 86, 6, pp. 359-363, 1950.

LOSCALZO. — Treatment of epileptic patients with a combination of 3-methyl-5 5phenyl-ethyl-hydantoïne and phenobarbital. Preliminary report. *Journal of nervous and mental diseases*, 101, 6, pp. 537-543, juin 1945.

LOSCALZO. — The control of epilepsy. An interim report on 3methyl-5 5phenyl-ethyl-hydantoïne. *J.A.M.A.*, 135, 8, pp. 496-500, oct. 1947.

LOSCALZO. — Dermatitis due to mesantoïne. *J.A.M.A.*, 138, 15, p. 1114, déc. 1948.

MAUDELBAUM et KANE. — Dilantin sodium poisonning. Report of a case with dermatitis, pyrexia and hepatic and splenic enlargement. *Arch. neuro psychiatry*, 45, p. 769, mai 1941.

MAYOUX. — Trois cas d'intoxication par le D.P.H. à symptomatologie vestibulaire. *Société de laryngologie des Hôpitaux de Paris*, séance du 20 mai 1946. *Annales d'oto-laryngologie*, 13, pp. 263-265, 1946.

MAYOUX et PEYROT. — Troubles labyrinthiques de la D.P.H. *Société d'oto-rhino-laryngologie de Lyon et de la région*, séance de mai 1948. *Lyon Médical*, 182, pp. 8-10, juill. 1949.

MERCIER (A.). — Troubles visuels observés chez des malades traités par le dihydan. *Société d'ophtalmologie de Paris*, séance du 16 juin 1945. *Archives d'ophtalmologie*, 6, 1, p. 57, 1946.

MERCIER (J.). — Structures moléculaires et pouvoir anticonvulsivant, influence des substitutions dans les noyaux de l'acide barbiturique et de l'hydantoïne. *Société de biologie d'Alger*, séance du 15 nov. 1950. *Comptes rendus de la Société de biologie et de ses filiales*, pp. 1677-1678, déc. 1950.

MERRITT et FOSTER. — Dilantin sodium not a cause of vitamine C deficiency. *Am. Journ. Ment. Science*, 200, pp. 541-544, oct. 1940.

MERRITT et PUTNAM. — Experimental determination of anticonvulsivant properties of some phenyl derivatives. *Science*, 85, p. 525, 1937.

— A new series of anticonvulsivant drugs tested by experiments on animal. *Arch. neuro et psych.*, 39, p. 1003, mai 1938.

— Sodium-diphenyl-hydantoïnate in the treatment of epilepsy. *J.A.M.A.*, 11, 12, p. 1068, sept. 1938.

— Sodium-diphenyl-hydantoïnate in the treatment of convulsive seizures, toxic symptoms and their prevention. *Arch. neuro et psych.*, 42, pp. 1053-1058, déc. 1939.

MERRITT, PUTNAM et BYWATER. — *Journal of Pharmacology*, 84, p. 67, 1945.

MILLHON et OSTERBERG. — Relationship between gingival hyperplasia and ascorbic in the blood and urine of epileptic patients undergoing treatment with sodium-diphenyl-hydantoïnate. *Journal of American Dental Association*, 29, 2, pp. 207-212, févr. 1942.

MULLER. — Quelques cas d'épilepsie traités par le D.P.H.S. *Journal de Médecine de Lyon*, pp. 539-545, sept. 1945.

NAUTH-MISIR. — A case of gross over dosage of soluble phenytoïn. *British Medical Journal*, pp. 646-647, oct. 1948.

NOCHE D'AULNAY. — *Thèse Bordeaux*, 1950.

PAGNIEZ. — Un nouveau médicament contre l'épilepsie. *Presse Médicale*, pp. 294-295, mars 1940.

PAILLAS. — Traitement de l'épilepsie chronique. *Progrès Médical*, pp. 347-353, juin 1950.

PETERMAN. — Treatment of idiopathic epilepsy. Introduction of a new drug : thyphentoïn. *Am. Journ. of diseases of children*, 75, pp. 734-740, mai 1948.

— Epilepsy in childhood. *J.A.M.A.*, 138, 17, pp. 1012-1019, déc. 1948.

PLICHET, HENNION et GIRAUD. — La stomatite du D.P.H. *Presse Médicale*, p. 631, nov. 1943.

PUTNAM. — Utilisation of dilantin as an anticonvulsivant. *J.A.M.A.*, p. 2190, mai 1939.

REMOND. — La monométhyl-diphenyl-hydantoïne. *Société de thérapeutique*, 10 mars 1943. *Presse Médicale*, p. 330, juin 1943.

RISER, GAYRAL et GUY. — Du traitement de l'épilepsie par le D.P.H.S. *Presse Médicale*, p. 67, mars 1944.

RITCHIE et KOLB. — Reaction to sodium-diphenyl-hydantoïnate. *Arch. derm. et syphil.*, 46, p. 856, déc. 1942.

ROBINSON. — The gingival changes produced by dilantin sodium. *Dis. nerv. syst.*, 3, pp. 88-94, mars 1942.

ROBINSON et OSGOOD. — Comparative effects of phenobarbital and dilantin sodium in the treatment of epilepsy. *J.A.M.A.*, 114, 14, pp. 1334-1335, avril 1940.

ROBINSON et PALMER. — Case of acute poisonning from dilantin sodium with recovery. *J.A.M.A.*, 115, 14, pp. 289-290, juill. 1940.

— Evaluation of continued therapy with phenytoïn sodium. *Am. Journ. psych.*, 99, pp. 231-237, sept. 1942.

ROGER et BOUDOURESQUE. — Gingivite hyperplasique past D.P.H. *Société de neurologie de Paris*, séance du 5 juill. 1949. *Revue de neurologie*, 77, pp. 265-266, 1945.

RUSKIN. — Fulminating dermatitis Bullosa Medicamentosa due to mesantoïne. *J.A.M.A.*, 137, 12, pp. 1031-1035, juill. 1948.

— Mesantoïn in the treatment of epilepsy in a State Hospital. *Arch. neur. et psych.*, 60, 5, pp. 484-497, nov. 1948.

— Comparative results in seizure control using phenobarbital and mesantoïn. *Am. Journ. psych.*, 107, 6, pp. 415-421, déc. 1950.

SAVOY. — Propriétés anticonvulsivantes comparées des sels de l'hydantoïne. Treizième congrès des sociétés françaises d'oto-neuro-ophtalmologie. *Revue d'oto-neuro-ophtalmologie*, 19, 1, pp. 1-15, janv. 1947.

SCHLESINGER (B.). — A new remedy for epilepsy. *Lancet*, p. 1085, déc. 1938.

STEEL, EDIN et SMITH. — Epanutin in epilepsy. *Lancet*, pp. 367-369, août 1939.

SUBIRANA et OLLER DAURELLA. — Etude critique des résultats thérapeutiques obtenus chez les épileptiques par la M.P.E.H. *Société Française de neurologie*, 3 févr. 1949. *Revue de neurologie*, pp. 142-144, 1949.

THUILIER. — Les antiépileptiques. *Encéphale*, pp. 64-88, 1950.

TICHNER et ENSELBERG. — Suicidal dilantin poisonning. *New England Journal of Medicine*, 245, 19, pp. 723-725, nov. 1951.

TIFFENEAU et Mlle BEAUVALLET. — Etudes pharmacodynamiques de la D.P.H. et de quelques hydantoïnes disubstituées cycliques, cyclaniques et acycliques. *Presse Médicale*, pp. 417-418, août 1943.

WEINBERG et GOLDSTEIN. — A comparative effectiveness of dilantin sodium and phenobarbital in a group of epileptics. *Am. Journ. psych.*, 96, pp. 1029-1934, mars 1940.

WELLER et METCALFE. — Fatal pancytopenia following use of mesantoïn. *New England Journal of Medicine*, 241, p. 17, 1949.

WILLIAMS. — Treatment of epilepsy by sodium diphenyl-hydantoïnate. *Lancet*, p. 678, sept. 1939.

WITKIND et WAID. — Aplàsia of bones morrow during mesantoïn therapy; rapport of a fatal case. *J.A.M.A.*, 147, 8, pp. 757-759, oct. 1951.

WYK (J.-J. Van) et HOFFMANN. — A case of exfoliative dermatitis resulting from dilantin sodium sensibilisation. *Arch. of Int. Med.*, 81, 5, p. 605, mai 1948.

ZISKIN, STOWE et ZOGARELLI. — Dilantin hyperplastic gingivitis : its treatment and prevention. *Neurol. et psych.*, 46, pp. 897-907, nov. 1941.